

Tamoxifen und das Auge

Richard Herrmann, Basel

Nebenwirkungen des Östrogenantagonisten Tamoxifen können laut Compendium das Auge betreffen. Regelmässige Untersuchungen beim Augenarzt wurden Frauen unter dieser Therapie daher empfohlen. Im Licht der Evidenz ist hier jedoch ein Update notwendig.

Der Östrogenantagonist Tamoxifen ist seit mehreren Jahrzehnten im Gebrauch. Hauptindikationsgebiet ist das Hormonrezeptor positive Mammakarzinom. Tamoxifen wird sowohl in der adjuvanten Situation, also postoperativ zur Reduktion des Rezidivrisikos, als auch im metastasierten Stadium eingesetzt. In der adjuvanten Behandlung beträgt die Dauer der Tamoxifengabe 2–5 Jahre. Längere Anwendungen bis 10 Jahre werden zurzeit noch geprüft. Bei Frauen in der Postmenopause wurde Tamoxifen in den letzten Jahren zum Teil durch Aromatasehemmer verdrängt. Einzelne Studien zeigten auch, dass Tamoxifen bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko die Erkrankungshäufigkeit senken kann. Hauptnebenwirkungen des Tamoxifens sind Symptome des Östrogenmangels wie z.B. Hitzewallungen und trockene Schleimhäute. Beschrieben werden daneben Kopfschmerzen, ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse, Thrombosen und Embolien, gastrointestinale Unverträglichkeit u.a. Sehr selten werden als Folge der östrogenen Restaktivität des Tamoxifens Endometriumkarzinome induziert.

Okuläre Nebenwirkungen des Tamoxifens wurden bereits vor vielen Jahren beschrieben. Im Arzneimittelcompendium findet man die folgenden Angaben:

- Gelegentlich: Katarakt, Retinopathie [u.a. makuläre gelbe Kristalle]
- Selten: Korneaveränderungen [Verticillata], Optikusneuropathie, -neuritis
- Vereinzelt Fälle von Blindheit durch Optikusneuropathie oder -neuritis.

Da Tamoxifen schon ein «altes» Medikament ist, sind die quantitativen und qualitativen Daten zu Nebenwirkungen nicht von gleicher Qualität wie bei neueren Substanzen. Die Angaben des Compendiums beruhen auf älteren Publikationen der siebziger und achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts. Zudem erheben sie nicht den Anspruch eine Kausalität zu belegen. Aber auch in Arbeiten der neunziger Jahre finden sich noch relativ hohe

Raten an Augennebenwirkungen.^{1,2} Dies führte konsequenterweise dazu, dass jeder Frau, die Tamoxifen bekommen sollte, eine ophthalmologische Ausgangsuntersuchung und Verlaufskontrollen während der Behandlung alle ein bis zwei Jahre empfohlen wurden.³

Die Informationen in der Literatur basieren auf Fallberichten und Kleinserien. Es fällt auf, dass die meisten Frauen in den berichteten Fällen höhere Tamoxifen-Dosen erhalten hatten.³ Während Tamoxifen heute ausschliesslich in einer Dosis von 20 mg/d verabreicht wird, gab es früher 40 mg-Tabletten und Dosierungen von bis zu 180 mg. Ausreichend grosse prospektive Untersuchungen mit Dokumentation des Ausgangsbefundes und der Begleiterkrankungen bzw. Begleitmedikation gibt es nicht.

Erschwerend kommt hinzu, dass die meisten Frauen, die Tamoxifen erhalten, schon in einem eher fortgeschrittenen Alter sind, in dem Erkrankungen am Auge z.B. im Zusammenhang mit Hypertonie oder Diabetes mellitus generell zunehmen. Bei jeder seriösen Untersuchung müsste also eine im Alter angepasste Kontrollgruppe parallel beobachtet werden.

Tamoxifen wird heute ausschliesslich in einer Dosis von 20 mg/d gegeben (früher bis 180 mg/d).

Die **International Breast Cancer Study Group (IBCSG)**, die seit Jahren auch in der Schweiz Studien zur adjuvanten Chemo- und Hormontherapie des Mammakarzinoms durchführt, hat jüngst ihre Daten basierend auf mehreren Tausend Patientinnen im Hinblick auf die Toxizitäten am Auge analysiert.⁴ Dabei zeigte sich eindeutig, dass während einer Chemotherapie mit mehr Augennebenwirkungen zu rechnen ist als während einer überwiegend aus Tamoxifen bestehenden alleinigen Hormontherapie. Die unter Hormontherapie beobachteten «Toxizitäten» wie verminderte Sehschärfe, Augenreizung u.a. sind recht unspezifisch. Die Häufigkeit der einzelnen Effekte beträgt in allen Fällen deutlich unter 1%. Grössere Langzeiteffekte sind auszuschliessen, da einige hundert Patientinnen über 20 Jahre beobachtet werden konnten.

Während einer Chemotherapie ist eindeutig mit mehr Augennebenwirkungen zu rechnen.

Welches Gewicht ist nun konkret den alten Publikationen und den Angaben im Compendium zu geben? Sollten alle Frauen, die Tamoxifen erhalten, vor Therapiebeginn und danach regelmässig ophthalmologisch untersucht werden, wie dies in einigen Publikationen gefordert wird?

Aufgrund eigener Erfahrung und in Übereinstimmung mit der Literatur⁵ halte ich diese Empfehlungen nicht mehr für gerechtfertigt. Bisher konnte nicht konsistent gezeigt werden, dass Tamoxifen in der Dosierung von 20 mg/d eine eigenständige Toxizität am Auge verursacht. Lediglich bei Frauen mit vordiagnostizierter Katarakt scheint ein leicht erhöhter Operationsbedarf zu bestehen.⁵ Selbstverständlich sollten Frauen, bei denen während der Tamoxifen-Behandlung Augensymptome auftreten, dem Ophthalmologen vorgestellt werden.

«Ich halte diese Empfehlungen nicht mehr für gerechtfertigt.»

Literatur

- 1 Tang R, Shields J, Schiffman J, et al. Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye* 1997;11:295-297.
- 2 Nouredin BN, Seoud M, Bashshur Z, et al. Ocular toxicity in low-dose tamoxifen: a prospective study. *Eye* 1999;13:729-33.
- 3 Nayfield SG, Gorin MB. Tamoxifen-associated eye disease: a review. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1018-1026.
- 4 Gianni L, Panzini I, Li S, et al. Ocular toxicity during adjuvant chemoendocrine therapy for early breast cancer. *Cancer*. 2006; 106: 505-513.
- 5 Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1609-1618.



Korrespondenz:

Prof. Dr. Richard Herrmann
Klinik für Onkologie
Universitätsspital, 4031 Basel
herrmannr@uhbs.ch